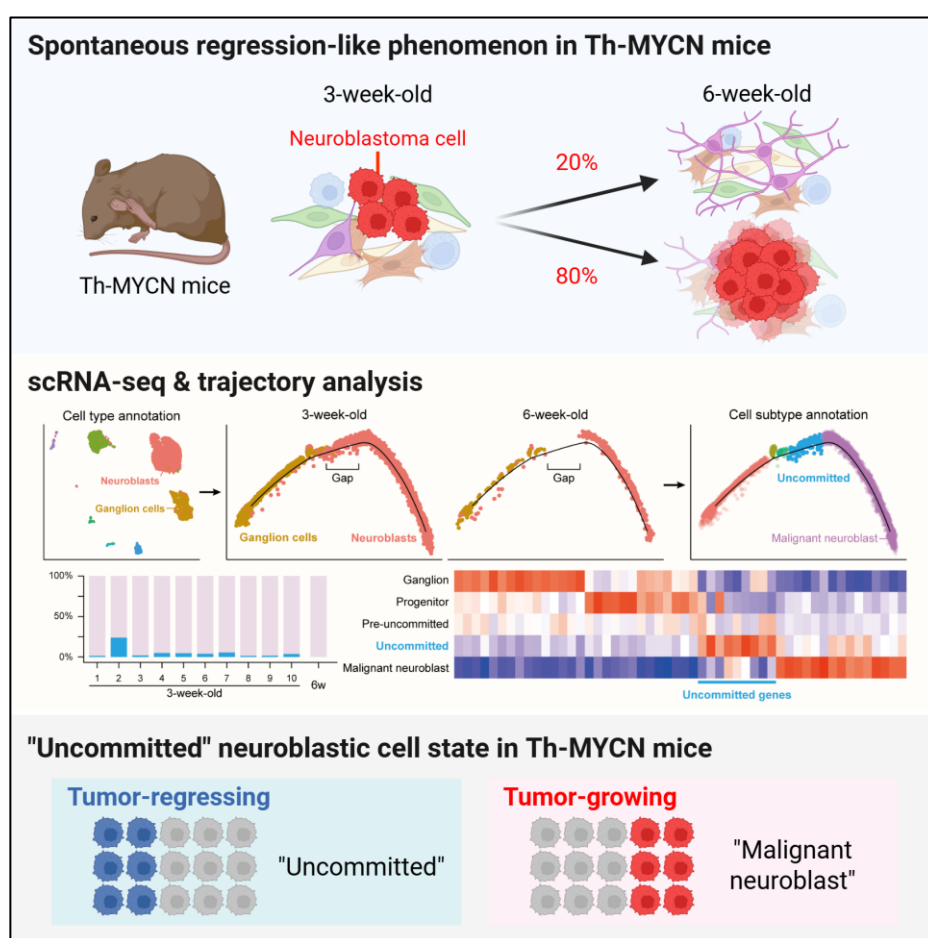


神経芽腫の自然退縮に関与する未分化細胞状態を マウスモデルで発見

【本研究のポイント】

- ・ 神経芽腫の自然退縮に関与する可能性のある未分化な細胞状態「uncommitted 細胞」をマウスで同定
- ・ 自然退縮に至ったと推定されるマウスでは、この細胞が高頻度で存在
- ・ ヒト神経芽腫患者データにおいて、uncommitted 細胞の遺伝子群の高発現が予後良好例と関連



【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 分子生物学の坪田庄真 助教と門松健治 教授(現・糖鎖生命コア研究所 所長)らの研究グループは、オーストラリアの Children's Cancer Institute との共同研究により、小児がんの一種である神経芽腫において、がん化の初期段階で自然退縮に関与する可能性のある未分化な細胞状態(uncommitted 細胞)を世界で初めて同定しました。

神経芽腫は、乳幼児に発症する神経系の小児がんで、進行性・転移性で治療が難しいタイプと、治療を行わなくても自然に腫瘍が消失(自然退縮)するタイプの両方が存在します。本研究では、神経芽腫の原因遺伝子として知られる MYCN 遺伝子を発現させたマウス(Th-MYCN マウス)を用いて、腫瘍が肉眼的に形成される前段階に着目し、単一細胞 RNA シーケンスを実施しました。

その結果、神経系への分化の特徴を持つ未分化な細胞状態(uncommitted 細胞)が同定され、この細胞が多く存在する個体では腫瘍が形成されず、自然退縮が生じた可能性が示されました。さらに、ヒト神経芽腫患者の大規模データを解析したところ、この uncommitted 細胞に特有の遺伝子群は、予後良好な患者群(ステージ 1-3、MYCN 非増幅)において高く発現していることが明らかとなり、臨床的な意義も裏付けられました。

本研究は、小児がん特有な自然退縮という現象の分子基盤に迫るものであり、早期診断や予後予測、さらには新たな治療標的の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2025 年 6 月24日12 時(日本時間 6 月25 日 1 時)に、米国神経腫瘍学会の公式学術誌『Neuro-Oncology』に掲載されました。

1. 背景

神経芽腫は、交感神経系の前駆細胞から発生する小児がんで、乳児期に自然退縮^{*1}を示す稀有な性質を持つ腫瘍です。自然退縮の分子メカニズムはこれまで不明でしたが、解明できればがん予防や新規治療戦略につながると期待されています。これまでに、神経栄養因子の枯渇、テロメア短縮、免疫応答、エピジェネティックな変化などが候補として挙げられてきましたが、いずれも直接的な証拠に乏しく、臨床的に自然退縮の過程を直接観察することが困難であることが課題となっていました。

2. 研究成果

本研究では、神経芽腫モデルマウス(Th-MYCN マウス^{*2})において、肉眼的な腫瘍形成前に自然退縮のような現象が見られることを発見しました。具体的には 3 週齢の Th-MYCN マウスにおいて、全例で神経芽細胞の異常増殖(神経芽細胞の過形成)が観察されたのに対し、6 週齢では一部の個体でその痕跡が消失していました。また、がん発生による死亡率は 80%であり、残り 20%は生存しました。これらの結果は自然退縮様の現象が起きた可能性を示唆します。

この現象の分子基盤を明らかにするため、3 週齢マウスの腹部神経節(がん発生部位)

を用いて単一細胞 RNA シーケンス(scRNA-seq)^{*3}を行い、11,982 個の細胞を解析しました。さらに、細胞の分化の流れを可視化するために細胞分化軌跡解析(トラジェクトリー解析)^{*4}を行い、細胞状態の分岐構造を解析しました。その結果、神経芽細胞(がん化細胞)と神経節細胞(正常細胞)の中間的な状態を示す「uncommitted 細胞」群を新たに同定しました。この細胞群は神経系遺伝子を発現しており、分化途上にあることが示唆されました。また、uncommitted 細胞が多く存在する個体では腫瘍が形成されておらず、退縮が起こった可能性が高いことがわかりました。uncommitted 細胞群の特徴的な遺伝子(例:Malat1, Pcp4, Gap43 など)は、ヒト神経芽腫患者の公開データでも、予後良好な患者群で高発現しており、臨床的意義があることが示されました。さらに、uncommitted 細胞と対比するために、Th-MYCN マウス由来の神経芽腫細胞からスフェア(培養細胞塊)モデルを用いた検証実験を行いました。このスフェアは、悪性度の高い神経芽腫細胞が選択的に増殖する条件下で形成されるもので、腫瘍形成能の評価に用いられます。実際に、このスフェアに対して、悪性神経芽腫細胞で特異的に発現していた遺伝子(例:Ube2c, Dlk1 など)を shRNA によりノックダウンしたところ、標的遺伝子の発現が抑制され、スフェアの成長も有意に低下しました。これにより、これらの遺伝子が腫瘍性維持に重要であることが示唆されました。一方で、uncommitted 遺伝子をスフェアモデルで強制発現することは困難であり、未分化状態の維持には転写抑制機構が関与している可能性も考えられます。

3. 今後の展開

今後は、uncommitted 細胞が自然退縮を引き起こす機構の中核を担っているかを明らかにすることが重要です。そのために、空間トランスクリプトミクス^{*5}や細胞系譜追跡技術^{*6}などを用いた研究が期待されます。また、uncommitted 細胞を特異的にマーカーで同定・分離する手法の開発も進めることで、早期診断マーカーや治療標的としての応用が視野に入ります。

4. 支援・謝辞

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の以下の事業の支援を受けて実施されました。

- ・ 「CREST(戦略的創造研究推進事業)」(課題名:離散構造統計学の創出と癌科学への展開、課題番号:JPMJCR1502、研究代表者:津田宏治)
- ・ 「AIP 加速研究(戦略的創造研究推進事業)」(課題名:信頼できるデータ駆動科学のための統計学の深化、課題番号:JPMJCR21U2、研究代表者:津田宏治)。

また、名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育研究支援センター分析機器部門の技術支援に感謝するとともに、Children's Cancer Institute(オーストラリア)をはじめとする共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます。

【用語説明】

＊1)自然退縮:がん細胞が治療なしで自然に消失する現象。他のがん種に比べ神経芽腫で特に多く報告されている。

＊2)Th-MYCN マウス:ヒト MYCN 遺伝子をチロシン水酸化酵素プロモーターで発現させた神経芽腫モデルマウス。交感神経系特異的にヒト MYCN が発現することで神経芽腫が自然発生する。

＊3)単一細胞 RNA シーケンス(scRNA-seq):個々の細胞の遺伝子発現を網羅的に解析する次世代シーケンス技術。

＊4)細胞分化軌跡解析(トラジェクトリー解析):細胞状態の変化を仮想的な時間軸(擬似時間)で可視化し、分化や遷移の流れを推定する解析手法であり、単一細胞 RNA の解析ではよく用いられる解析手法の一つ。

＊5)空間トランスクリプトミクス:組織内での細胞の位置情報を保ったまま網羅的に遺伝子発現を解析する技術。

＊6)細胞系譜追跡技術:細胞の由来や分化の流れを明らかにするための追跡・記録技術であり、単一細胞 RNA シーケンスと組み合わせて用いられることが多い。

【論文情報】

雑誌名: Neuro-Oncology

論文タイトル: Trajectory analysis reveals an uncommitted neuroblastic state in MYCN-driven neuroblastoma development

著者: **Shoma Tsubota**, Daniel R. Carter, Janith A. Seneviratne, Haruka Hirose, Teppei Shimamura, Yukie Kashima, Yutaka Suzuki, Koji Tsuda, Glenn M. Marshall, and Kenji Kadomatsu

DOI: [10.1093/neuonc/noaf129](https://doi.org/10.1093/neuonc/noaf129)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Neu_250625en.pdf